



ARTIGO DE REVISÃO

Prevenção secundária com estatinas na patologia arterial periférica aterosclerótica

Luís Mendes Pedro^{a,b,c}

^aFaculdade de medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^bServiço de Cirurgia Vascular 1, Hospital de Santa Maria do Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^cInstituto Cardiovascular de Lisboa, Lisboa, Portugal

Recebido a 26 de janeiro de 2011; aceite a 28 de fevereiro de 2011

PALAVRAS-CHAVE

Estatinas;
Doença arterial
periférica

Resumo A utilização de estatinas em prevenção secundária na patologia arterial periférica (extra-coronária) não é universal. As razões para a sua eventual utilização são relativamente recentes e os dados da literatura são, por vezes, controversos ou não se encontram divulgados. O objectivo deste trabalho consiste em rever a literatura recente e discutir as razões eventuais para uma maior utilização de estatinas em doentes com patologia do foro vascular «extra-coronário» tendo sido seleccionadas as áreas em que estes fármacos têm sido estudados.

Conclui-se que as estatinas devem ser utilizadas com o objectivo de reduzir a morbilidade e a mortalidade de causa coronária em doentes com patologia carotídea, aneurisma da aorta e doença oclusiva dos membros inferiores. Há evidência suficiente que comprova a redução do risco per-operatório em Cirurgia Vascular e a sua utilização em doentes com estenose carotídea é também recomendada com o objectivo de reduzir o risco per-operatório da endarterectomia. No entanto, não há dados que permitam recomendar o uso de estatinas para controlo da re-estenose após endarterectomia carotídea.

Há evidência que sugere um papel benéfico das estatinas nos doentes com claudicação intermitente, em termos de melhoria da distância de marcha, pelo que a sua utilização com este objectivo é recomendada.

Finalmente, não há evidência suficiente que permita recomendar a utilização de estatinas com o objectivo de prevenir a re-estenose e melhorar a *performance* dos procedimentos de revascularização convencional dos membros inferiores, de controlar a progressão dos aneurismas da aorta abdominal nem de melhorar a gravidade da estenose ou da disfunção renal.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: lmendespedro@clix.pt

KEYWORDS

Statins;
Peripheral arterial
disease

The role of statins in atherosclerotic peripheral arterial disease

Abstract The use of statins for secondary prevention in patients with peripheral (extracoronary) arterial disease is not widespread. Their possible use has only relatively recently been studied and data in the literature are sometimes controversial or are not disclosed.

The aim of this paper is to review the recent literature and to discuss possible reasons for using statins in patients with extracoronary atherosclerotic arterial involvement, focusing on the areas in which they have been investigated.

The main conclusions are that statins should be prescribed with the objective of reducing coronary and cerebrovascular morbidity and mortality in patients with carotid disease, abdominal aortic aneurysm and lower limb occlusive disease. There is sufficient evidence to suggest a reduction in the perioperative risk of vascular surgery when statins are used, and in patients with carotid stenosis they also appear to reduce perioperative risk in endarterectomy. Nevertheless, there are insufficient data to recommend the use of statins to control post-endarterectomy restenosis.

In patients with intermittent claudication, statins improve walking distance and may be used for this purpose.

Finally, there is insufficient evidence to recommend statins to prevent restenosis in lower limb revascularization procedures, to control progression of abdominal aortic aneurysms, or to reduce the severity of renal artery stenosis or renal dysfunction.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A prevenção secundária na área da Cirurgia Vascular inclui sistematicamente a correcção de factores de risco para aterosclerose, a utilização de antiagregação plaquetária e, em algumas situações, de anticoagulação oral. Apesar de a utilização das estatinas em prevenção secundária na área da cardiopatia isquémica e das doenças cerebrovasculares estar actualmente bem estabelecida e fazendo parte de guidelines internacionais, o seu uso por outras especialidades médicas, como a Cirurgia Vascular, é menos frequente e há evidência proveniente de vários países que sugere uma baixa utilização destes fármacos no tratamento da doença aterosclerótica «periférica»¹⁻⁴.

O objectivo deste artigo consiste em analisar a literatura recente e discutir as razões eventuais para uma maior utilização de estatinas em doentes com patologia do foro vascular «extra-coronário»⁵.

Previamente, deve discutir-se o termo «doença arterial periférica» (DAP) uma vez que na literatura ele é usado com dois sentidos: doença aterosclerótica extra-coronária e obstrução das artérias dos membros inferiores. Na actual revisão consideraremos o primeiro sentido mas mencionando em relação à doença cerebrovascular apenas o papel actual das estatinas na doença obstrutiva das artérias extracranianas e especialmente da bifurcação carotídea.

As estatinas são fármacos inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) com a propriedade de reduzir significativamente as LDL-colesterol e mostraram grande eficácia na prevenção de eventos isquémicos coronários e cerebrais. Para além do potencial hipolipemiante foram demonstrados efeitos paralelos

denominados pleiotrópicos onde se destacam as propriedades anti-inflamatórias.

Os efeitos benéficos das estatinas e o facto de serem geralmente bem toleradas fez com que assumissem grande importância na prevenção secundária da doença coronária e cerebrovascular.

No que diz respeito à patologia vascular periférica a sua utilização em prevenção secundária tem sido investigada nas seguintes áreas:

- Diminuição do risco cardiovascular global nos doentes vasculares: prevenção de eventos vasculares *major* nos territórios coronário, cerebral e arterial dos membros inferiores.
- Redução de complicações cardíacas e não cardíacas no per-operatório de cirurgia arterial de revascularização.
- Diminuição do risco associado às placas de ateroma da bifurcação carotídea.
- Redução do risco de re-estenose carotídea após endarterectomia.
- Tratamento da doença arterial oclusiva crónica dos membros inferiores, particularmente no que diz respeito ao estadio de claudicação intermitente.
- Melhoria das taxas de permeabilidade dos enxertos arteriais infra-inguinais e redução das taxas de perda de membro.
- Redução da progressão do diâmetro dos aneurismas da aorta abdominal (AAA).
- Benefício na doença reno-vascular e disfunção renal per-operatória.

Serão discutidas as razões para a utilização de estatinas de acordo com a evidência científica disponível para cada um dos objectivos clínicos acima mencionados.

Risco cardiovascular global nos doentes vasculares: prevenção de eventos vasculares *major*

Os doentes portadores de patologia vascular (obstrução crónica das artérias dos membros inferiores, estenose carotídea e AAA) apresentam uma esperança de vida menor que os grupos populacionais de idade idêntica⁶. Este facto deve-se sobretudo a uma maior prevalência de factores de risco e de doença oclusiva noutros territórios, nomeadamente coronário^{7,8}.

O diagnóstico de DAP implica uma actuação proactiva no controlo dos factores de risco e na identificação e tratamento de lesões noutros sectores uma vez que esta intervenção tem um benefício claro no prognóstico vital. Com este objectivo, a utilização de terapêutica com estatinas foi analisada em vários ensaios efectuados em doentes com DAP. Em 1998 foi publicado o *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study (LIPID)*⁹ que envolveu 9014 doentes com enfarte do miocárdio ou angor prévio, dos quais 995 apresentavam claudicação intermitente, e que foram seguidos durante 6 anos. No grupo com isquémia dos membros inferiores 38% vieram a sofrer um evento coronário, cerebral ou periférico e 13% vieram a falecer de causa cardiovascular, contra 27,5% e 8% respectivamente no grupo sem claudicação. Nos doentes com claudicação intermitente a utilização de 40 mg/dia de pravastatina reduziu o risco de eventos coronários, cerebrais ou periféricos ($p = 0,039$) quando comparada com placebo.

Em 2002 Aronow e Ahn¹⁰ publicaram um estudo aleatorizado em doentes com obstrução arterial periférica, incluindo isquémia crítica, dos quais 318 foram tratados com estatina e 342 com placebo tendo sido seguidos durante 39 meses. Os doentes medicados com estatina apresentaram uma incidência de 48% de novos acidentes coronários *versus* 73% no grupo controle ($p < 0,001$). Uma das explicações para tão elevada incidência de eventos pode ser a idade elevada dos doentes com média de 80 anos (60-99). Neste estudo, observou-se ainda uma redução muito significativa de morte súbita ($p < 0,0005$), de novos eventos coronários ($p < 0,001$) e de enfarte do miocárdio fatal ($p < 0,007$) no grupo tratado com estatina e em doentes com e sem enfarte do miocárdio prévio.

Em 2002 foi também publicado o estudo HPS (*Heart Protection Study*)¹¹ que veio a contribuir de forma clara para o esclarecimento do papel das estatinas na diminuição do risco em doentes com patologia arterial periférica. Com efeito, dos 20536 doentes envolvidos, 2701 apresentavam obstrução arterial periférica sem doença coronária e 4047 evidência de doença oclusiva dos membros inferiores e simultaneamente de doença coronária. Em ambos os grupos a utilização de 40 mg/dia de sinvastatina proporcionou uma redução do risco relativo de eventos vasculares *major* de 24% ($p < 0,00001$). Por outro lado, observou-se uma redução de 16% ($p = 0,006$) na necessidade de revascularização extra coronária, principalmente carotídea e dos membros inferiores. De acordo com dados do estudo HPS a utilização de sinvastatina durante cinco anos permitiria prevenir 70 eventos vasculares *major* em cada 1000 doentes¹². Este efeito duradouro das estatinas foi confirmado no estudo observacional de Feringa¹³ em que o benefício permaneceu aos oito anos de seguimento.

Resultados semelhantes foram observados noutros ensaios que avaliaram doentes com obstrução arterial periférica, como é o caso do estudo LEADER¹⁴ utilizando bezafibrato e em que se observou uma redução do risco de eventos coronários não fatais, de forma mais relevante em doentes jovens (menos de 65 anos à entrada no estudo). Neste ensaio não foi possível demonstrar benefício do bezafibrato na diminuição de eventos coronários e cerebrais combinados. Mohler e col.¹⁵, num ensaio randomizado e duplamente cego que envolveu 354 doentes, verificaram também uma redução significativa ($p = 0,003$) de acidentes vasculares aos 12 meses nos grupos tratados com atorvastatina *versus* grupo placebo. Também o estudo de Schillinger¹⁶ mostrou um menor risco de morte (RR-0,52 IC95%- 0,3-0,91 $p = 0,022$) e menor risco cumulativo de morte + enfarte do miocárdio (RR-0,48 IC95%- 0,29-0,79 $p = 0,004$) nos doentes medicados com estatinas.

Em doentes com estenose carotídea o risco cardiovascular é também mais elevado e, à semelhança da doença dos membros inferiores, o *National Cholesterol Education Program* (NCEP) reconheceu em 2001 e 2004 a estenose carotídea como «equivalente coronário» recomendando a manutenção da colesterolémia abaixo dos 100 mg/dl^{17,18}. Esta atitude foi subscrita pela *American Stroke Association* em 2004¹⁹.

Em doentes portadores de AAA o risco de acidentes coronários parece ser idêntico ao observado na doença dos membros inferiores e na estenose carotídea (dados provenientes dos EUA do *National Cholesterol Education Program*)¹⁸. Assim, o risco de morte de causa cardiovascular aos dois anos é de 6,3%¹⁷ e aos oito anos de 28% como observado no *UK Small Aneurysm Trial*²⁰.

Vários estudos confirmaram o benefício do tratamento com estatinas com o objectivo de diminuir o risco cardiovascular global em doentes com AAA e foi demonstrado que num seguimento de 4,7 anos os doentes medicados com estatinas tinham redução de 2,5 vezes na mortalidade global e mais de três vezes na mortalidade de causa vascular²¹.

Em resumo, há evidência clara, de nível 1, que mostra uma redução significativa da morbilidade e da mortalidade de causa coronária em doentes com DAP quando são utilizadas estatinas e as *guidelines* publicadas recomendam a sua utilização intensiva^{22,23}.

Risco de complicações cardíacas e não cardíacas no per-operatório de cirurgia de revascularização convencional ou endovascular

O conceito da utilização de estatinas com o objectivo de reduzir as complicações no per-operatório de cirurgia vascular deriva da observação de que estes fármacos diminuem a recorrência de eventos isquémicos precoces após síndromes coronárias agudas e após procedimentos de revascularização coronária. Estas observações levaram ao postulado de que pudessem diminuir o risco também no decurso de outros procedimentos vasculares²⁴ e alguns estudos mostraram este benefício em cirurgia geral e em revascularização dos membros inferiores²⁵.

Em 2003 Poldermans e col.²⁶ publicaram um estudo retrospectivo envolvendo um grupo de 2816 doentes submetidos a cirurgia vascular *major* (tratamento electivo e emergente de AAA, endarterectomia carotídea e revascularização dos membros inferiores). Foram comparados os casos de mortalidade com os restantes (controles) em termos de medicação com estatinas. Faleceram 160 doentes (5,7%) e destes apenas 8% estava medicado com estatinas *versus* 25% no grupo controle ($p < 0,001$ OR 0,22 IC95% 0,10-0,47). Obteve-se, assim, uma redução do risco de morte superior a quatro vezes no grupo tratado.

Durazzo e col.²⁷ compararam o efeito de 20mg/dia de atorvastatina num grupo de 50 doentes com outro grupo de igual dimensão medicado com placebo ($n = 50$) sendo o *endpoint* a ocorrência de eventos cardiovasculares após cirurgia vascular electiva (estudo prospectivo, randomizado e duplamente cego). Os doentes foram tratados durante 45 dias de per-operatório e a cirurgia foi efectuada em média 31 dias (e não menos de duas semanas) após a randomização. Num seguimento de seis meses observou-se uma clara redução de eventos coronários no grupo tratado (atorvastatina-8% *versus* placebo- 26% $p = 0,031$) o que significou uma redução do risco superior a três vezes.

Em 2004 Kertai e col.²⁸ estudaram 570 doentes operados de ressecção de AAA e compararam dois grupos, diferentes em relação à toma de estatinas, quanto ao *endpoint* «combinação de mortalidade e enfarte do miocárdio» que ocorreu em 8,9%. Verificou-se menor risco no grupo estatina *versus* não estatina (3,7% *versus* 11% OR-0,31 IC95% 0,13-0,74 $p = 0,01$) o qual se manteve após correcção de variáveis associadas (OR-0,24 IC95% 0,10-0,70 $p = 0,01$). Neste estudo a utilização de bloqueadores- β também se associou a menor risco.

Ainda em 2004, Lindenauer²⁵ publicou um estudo retrospectivo de 78 0591 doentes submetidos a cirurgia não cardíaca, dos quais 65 399 foram sujeitos a cirurgia vascular e tendo 13 862 sido medicados com estatinas. Esta medicação associou-se a redução significativa da mortalidade per-operatória ($p < 0,001$) em todos os doentes (procedimentos vasculares e não vasculares).

Finalmente, o estudo StaRRS (Statins for Risk Reduction in Surgery)²⁹ incluiu informação retrospectiva de 1163 doentes submetidos a endarterectomia carotídea, a cirurgia aórtica ou a procedimentos de revascularização dos membros inferiores durante dois anos. A incidência de complicações foi significativamente menor ($p = 0,001$) nos doentes medicados com estatinas (9,9%) em relação aos outros (16,5%) e as maiores diferenças observaram-se na redução de isquémia do miocárdio e de insuficiência cardíaca congestiva. O efeito benéfico das estatinas manteve-se após correcção para idade, sexo, tipo de cirurgia, carácter urgente do procedimento, insuficiência ventricular esquerda e diabetes.

O mecanismo de acção das estatinas na redução do risco per-operatório deverá relacionar-se com a estabilização de placas de ateroma vulneráveis nos diversos territórios, com maior impacto ao nível coronário e cerebral.

Apesar da inexistência de estudos de nível 1 especialmente desenhados com este objectivo, há evidência forte que apoia a utilização de estatinas no per-operatório de cirurgia vascular pelo que esta medicação deverá ser incluída nos protocolos de tratamento.

Estenose carotídea: redução do risco per-operatório e controlo da re-estenose carotídea após endarterectomia

A utilização de estatinas na doença cerebrovascular não será discutida em profundidade neste artigo. Porém, importa mencionar que o seu uso é preconizado tendo vários estudos mostrado redução global do risco relativo de acidente vascular cerebral (AVC) como foi evidenciado em metanálise que envolveu mais de 90 000 doentes³⁰.

Quanto ao papel da terapêutica hipolipemiente em doentes comestenose carotídea trabalhos recentes sugeriram uma diminuição do risco neurológico relacionado com as placas de ateroma carotídeas bem como redução do risco cardiovascular global³¹.

McGirt³² publicou um estudo retrospectivo de 1566 procedimentos de endarterectomia carotídea efectuados por 13 cirurgiões. Eram sintomáticas 42% das placas e 42% dos doentes foram medicados com estatinas pelo menos uma semana antes da cirurgia. No grupo tratado com estes fármacos observou-se redução de AVC per-operatório (1,2% *versus* 4,5% $p < 0,01$), redução de acidente isquémico transitório per-operatório (1,5% *versus* 3,6% $p < 0,01$) e redução da mortalidade global (0,3% *versus* 2,1% $p < 0,01$). A análise multivariada com correcção de outros factores associados confirmou que o benefício da terapêutica com estatinas era independente e representava redução de AVC de três vezes (OR 0,35 IC95% 0,15-0,85 $p < 0,05$) e de morte cinco vezes (OR 0,20 IC95% 0,04-0,99 $p < 0,05$) em relação ao grupo controle.

Kennedy³³ publicou em 2005 outro estudo retrospectivo que incluiu 2031 doentes também operados de endarterectomia carotídea e que mostrou que as estatinas reduziam duas vezes o risco de AVC per-operatório (OR- 0,55 IC95% 0,32-0,95) e quatro vezes o risco de morte (OR- 0,25 IC95% 0,07-0,90) em doentes sintomáticos. No entanto, este efeito não se verificou nos doentes assintomáticos.

Estes resultados são interessantes na medida em que sugerem que o benefício observado nos doentes sintomáticos pode estar relacionado com a acção anti-inflamatória das estatinas nas placas de ateroma promovendo a sua estabilização, diminuição da vulnerabilidade à rotura e tornando-as menos propensas a serem sintomáticas. Pelo contrário, as placas assintomáticas já apresentam de uma forma geral uma estrutura mais estável, como foi demonstrado em múltiplos estudos³⁴. Esta tese foi apoiada por Molloy³⁵ que observou menor incidência de sintomas associados às placas de doentes que tomaram estatinas no mês anterior à cirurgia ($p = 0,0049$) e ainda menor taxa de embolização cerebral homolateral na monitorização com Doppler transcraniano ($p = 0,0459$). A análise histoquímica destas lesões foi estudada por Gomez-Hernández³⁶ verificando-se que as placas removidas de doentes que tomavam estatinas tinham menor teor de metaloproteinases da matriz, nomeadamente MMP-1 ($p = 0,0176$) e MMP-9 ($p = 0,0018$), e de interleucina-6 ($p = 0,0005$). Estes dados apoiam o possível mecanismo estabilizador das placas atribuído às estatinas no que se refere ao efeito redutor da actividade inflamatória, angiogénica e proteolítica^{37,38}.

Em 2007 foi publicado um estudo retrospectivo relevante³⁹ em relação à medicação ideal dos doentes operados porestenose carotídea (660 sintomáticos e 901 assintomáticos)

e observando-se que os tratados com estatinas ou diuréticos tinham menor probabilidade de sintomatologia cerebrovascular, independentemente do estado clínico inicial.

Outra linha de investigação que parece confirmar o efeito directo das estatinas na parede arterial e nas placas de ateroma refere-se ao controlo da progressão ou mesmo à regressão da espessura média-intima (*intima-media thickness*- IMT) ou das próprias lesões em avaliação com ultrassonografia⁴⁰. A modulação directa da parede arterial e das placas pelo efeito das estatinas foi consubstanciada numa grande metanálise³⁰ que mostrou correlação da regressão da IMT com a redução de LDL ($r = 0,65$ $p = 0,004$). Outra metanálise recente com 3445 doentes confirmou o papel das estatinas na redução da velocidade de progressão das lesões de aterosclerose carotídea⁴¹.

Por outro lado, há alguns dados que sugerem um aumento da ecogenicidade das placas de ateroma carotídeas após medicação com estatinas⁴² o que implica maior conteúdo em cálcio⁴³ e colagénio e assim uma estrutura mais estável.

Os dados referidos mostram a capacidade das estatinas contribuírem para remodelar a aterosclerose carotídea diminuindo a IMT, reduzindo a progressão da placas e promovendo a sua estabilização estrutural.

Assim, há evidência de benefício do tratamento com estatinas na diminuição do risco neurológico per-operatório em doentes com estenose carotídea. No entanto, o nível de evidência não é forte e os maiores estudos, com resultados mais conclusivos, foram retrospectivos. Parece necessária a organização de ensaios de nível 1 para esclarecer cabalmente este assunto mas a ética de tais estudos é discutida na medida em que o benefício daquela terapêutica em termos de redução do risco vascular global é claro⁴⁴.

Em conclusão, a utilização de estatinas em doentes com estenose carotídea é recomendada com o objectivo de reduzir o risco per-operatório na cirurgia de endarterectomia carotídea.

Outra área diz respeito ao papel dos lípidos na re-estenose após endarterectomia carotídea e à redução da sua incidência com fármacos liporedutores.

A relação da hiperlipidémia com um maior risco de re-estenose foi postulado desde os anos 1980 e recentemente o estudo de LaMuraglia⁴⁵ sugeriu que o colesterol poderia constituir um marcador sistemático da re-estenose precoce. O papel liporedutor das estatinas bem como o seu efeito anti-inflamatório poderiam ser efectivos na redução da hiperplasia intimal que acompanha a «cicatrização» dos procedimentos cirúrgicos. No entanto, estes aspectos estão longe de estarem provados e o papel dos lípidos na re-estenose e no seu controlo mantém-se controverso. Assim, as estatinas não podem ser recomendadas actualmente para controlo da re-estenose após endarterectomia carotídea.

Tratamento da doença oclusiva crónica dos membros inferiores (claudicação intermitente)

A isquémia crónica dos membros inferiores, determinada por obstrução arterial uni ou multissegmentar pode ter várias expressões clínicas nas quais a abordagem terapêutica é diferente. Na isquémia crítica o tratamento inclui a revascularização cirúrgica ou endovascular,

essencial na salvação do membro em risco. Já nos doentes com claudicação intermitente, o aspecto essencial é a limitação da capacidade de marcha, com redução eventual da qualidade de vida. Aqui o tratamento é essencialmente médico reservando-se a intervenção para os quadros de claudicação incapacitante. O tratamento médico consiste na correcção dos factores de risco, em programas de exercício e em farmacoterapia com antiagregação plaquetária e vasodilatadores periféricos. Discutir-se-á seguidamente o papel da adição de estatinas aos protocolos de tratamento.

A claudicação intermitente afecta 2-7% da população com mais de 55 anos⁴⁶ e constitui uma fase benigna da história natural da doença arterial oclusiva dos membros inferiores em que cerca de 3/4 dos doentes se mantêm estabilizados ou com melhoria da distância de marcha, principalmente sob terapêutica médica, programa de exercício e controlo dos factores de risco para aterosclerose. Apenas 5-10% vêm a necessitar de revascularização e menos de 1% acabam por ser submetidos a amputação *major* no futuro. No entanto, atendendo ao carácter generalizado da aterosclerose, a claudicação intermitente constitui um marcador de doença noutros territórios^{8,46} que condiciona mortalidade cardiovascular (coronária e cerebral) duas a quatro vezes maior que a população geral sem isquémia dos membros inferiores. Em 2002 a *American Heart Association* definiu a obstrução arterial dos membros como «equivalente coronário» preconizando a medicação sistemática com estatina⁴⁷ face ao benefício proporcionado na redução de eventos vasculares *major* e mortalidade.

Para além disso, vários estudos chamaram a atenção para o possível efeito da terapêutica liporedutora sobre a melhoria clínica da isquémia dos membros inferiores. Um destes estudos foi o *Program on the Surgical Control of Hyperlipidemias* (POSCH)⁴⁸ que avaliou o efeito da redução da colesterolémia por *bypass* ileal parcial em 838 doentes com enfarte do miocárdio prévio e hiperlipidémia. Observou-se aos quatro anos uma redução significativa de novos casos de claudicação intermitente no grupo tratado (RR-0,66 IC95% 0,20-0,90 $p = 0,009$). Também em 1998 foi publicada uma análise *post-hoc* do *Scandinavian Simvastatin Survival Study*⁴⁹ que mostrou que em doentes com coronariopatia e seguidos durante 5,4 anos a medicação com estatina reduziu em 38% ($p = 0,008$) a taxa de aparecimento de claudicação intermitente *de novo* ou de agravamento de claudicação prévia.

Estes dados, bem como a progressiva consolidação da importância da redução lipídica na diminuição do risco de manifestações ateroscleróticas nos sectores coronário e cerebral, vieram estimular a realização de estudos especificamente orientados para outros territórios da doença aterosclerótica.

O *Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction Trial* (LEADER)⁵⁰ foi um estudo randomizado com bezafibrato (400 mg) *versus* placebo que incluiu 783 homens em cada braço, um seguimento mediano de 4,6 anos, e que mostrou melhoria significativa dos sintomas de claudicação intermitente mantida durante mais de três anos. Seguiram-se outros ensaios importantes por serem direccionados especificamente para a doença arterial periférica e que, apesar de proporcionarem conclusões relevantes, não envolveram um grande número de doentes. Um destes ensaios foi publicado por Mohler¹⁵ e envolveu 354 doentes

randomizados de forma duplamente cega (multicêntrico) em três grupos: atorvastatina (10 mg ou 80 mg) e placebo. Num seguimento de 12 meses não se observou qualquer diferença relevante quanto ao *endpoint* «tempo máximo de marcha» mas verificou-se que a «distância de marcha sem claudicação» tinha aumentado de forma significativa ($p = 0,025$) mas apenas no grupo de atorvastatina 80 mg. Foram ainda analisados por questionário a «actividade física» e a «qualidade de vida»: quanto ao primeiro em ambos os grupos tratados com estatina a capacidade física ambulatoria foi superior ($p = 0,011$), não se tendo notado diferença nos questionários de qualidade de vida.

Utilizando parâmetros objectivos de quantificação da «marcha sem claudicação em tapete rolante», Aronow¹⁰ mostrou que o tratamento com simvastatina se associava a incremento da distância de marcha.

O estudo de McDermott⁵¹ avaliou a relação entre a melhoria clínica (e a função motora) e a liporedução proporcionada pelas estatinas em doentes com claudicação intermitente. Verificou-se um incremento de parâmetros como a «velocidade de marcha» ou o «Índice de Performance» nos doentes tratados, independentemente de outros factores como a clesterolemia, o tratamento com antiagregantes plaquetários, com IECA, com bloqueadores- β e com vasodilatadores. Estes resultados sugerem um papel relevante dos efeitos pleiotrópicos das estatinas.

Mondillo⁵² publicou um estudo randomizado e duplamente cego com apenas 86 doentes com isquémia dos membros inferiores e colesterolémia > 220 mg/dl. Pretendia-se avaliar o efeito imediato do tratamento pelo que a randomização incluiu dois grupos de 43 doentes: um medicado com 40 mg/dia de simvastatina e outro com placebo. Os resultados mostraram melhoria da média de «distância total de marcha» em 126 metros (IC95% 101-151 m $p < 0,001$) e um aumento da «distância de marcha sem claudicação» em 90 metros (IC95% 64-116 p $< 0,005$) no grupo tratado com simvastatina. Este estudo incluiu também um parâmetro objectivo de avaliação hemodinâmica dos membros inferiores (Índice Tornozelo-Braço-ABI). Após o tratamento, o grupo simvastatina mostrou incremento do ABI em repouso de 0,09 (IC95% 0,06-0,12 p $< 0,01$) e do ABI pós-exercício de 0,19 (IC95% 0,14-0,24 p $< 0,005$).

Assim, à melhoria subjectiva dos sintomas de claudicação intermitente, foi possível acrescentar informação que consubstancia um incremento hemodinâmico objectivo, quantificado de forma não-invasiva.

Em conclusão, parece haver evidência que sugere um papel benéfico das estatinas nos doentes com claudicação intermitente, em termos de melhoria da distância de marcha. Este facto, associado ao claro benefício em termos de prevenção de eventos vasculares, faz com que seja recomendado a sua utilização em doentes com isquémia crónica dos membros inferiores devendo ser incluídas nos protocolos terapêuticos.

Melhoria da *performance* dos procedimentos de revascularização dos membros inferiores

Foi postulado um papel benéfico das estatinas na prevenção das lesões de re-estenose precoce dos enxertos infra-inguinais. Alguns estudos sugeriram que a utilização

destes fármacos pudesse incrementar a permeabilidade dos enxertos melhorando a taxa de salvação de membro.

Henke⁵³ publicou uma avaliação retrospectiva de 293 doentes com isquémia crítica submetidos a 338 *bypass* infra-inguinais onde constatarem que as estatinas se associavam a aumento da permeabilidade dos enxertos. Igualmente Abbruzzese⁵⁴ analisou retrospectivamente 189 enxertos venosos infra-inguinais que foram divididos num grupo medicado com estatina ($n = 94$) e num grupo controle ($n = 95$). A mortalidade per-operatória não diferiu nos dois grupos e aos dois anos os enxertos dos doentes sob estatinas tinham maior permeabilidade primária assistida (94% *versus* 83% $p < 0,02$) e maior permeabilidade secundária (97% *versus* 87% $p < 0,02$). A análise multivariada mostrou risco de falência do enxerto 3,2 vezes maior no grupo controle.

Apesar destas análises retrospectivas o papel das estatinas na melhoria da permeabilidade dos enxertos não está demonstrada sendo necessários ensaios de nível 1 e com base na evidência actual não parece recomendável a utilização de estatinas com este objectivo.

Redução da progressão dos aneurismas da aorta

A etiopatogenia dos AAA é multifactorial tendo sido implicados dilatação arterial factores hemodinâmicos, genéticos, inflamatórios e bioquímicos mas não surgiu ainda uma teoria unificadora dos diversos mecanismos nem é claramente conhecido o *primum movens* da dilatação arterial.

As alterações degenerativas da parede dos AAA parecem ser dependentes de mecanismos bioquímicos relacionados, entre outros, com fenómenos de proteólise, sistémica e local, ao nível da matriz extra-celular. Em geral, os processos de inflamação crónica parecem ter inter-relação estreita com o balanço enzimático da parede, constituindo, à semelhança da doença aterosclerótica, um dos aspectos essenciais da patogenia da dilatação arterial.

A importância da inflamação levou ao conceito de que a supressão dos fenómenos inflamatórios e o controlo farmacológico da síntese de metaloproteínas pudesse conduzir ao controlo da dilatação. Uma das abordagens consistiu na utilização de estatinas e Nagashima⁵⁵ demonstrou na parede aórtica humana a diminuição da actividade de metaloproteínas pela medicação com cerivastatina. Kalyanasundaram⁵⁶, em estudo experimental efectuado em ratos com aneurismas da aorta induzidos *in vitro*, observou que naqueles que foram medicados com simvastatina os aneurismas eram significativamente menores. Simultaneamente, verificou-se menor actividade de MMP-9 e uma *downregulation* de mediadores inflamatórios, da remodelação da matriz e do *stress* oxidativo. Outros estudos confirmaram estas observações^{57,58} e Steinmetz⁵⁹ sugeriu que o mecanismo de acção das estatinas que controla a dilatação arterial seria independente da redução lipídica.

Face à evidência proveniente de pequenos estudos observacionais e experimentais não está estabelecido o papel das estatinas no tratamento médico dos AAA pelo que presentemente as estatinas não podem ainda ser recomendadas com este objectivo⁶⁰.

Doença reno-vascular e disfunção renal per-operatória

Alguns estudos analisaram o eventual benefício das estatinas na história natural da estenose da artéria renal e sugeriram uma redução da sua gravidade bem como a melhoria da sobrevida de doentes submetidos a angioplastia com *stent*⁶¹.

Esta conclusão, baseada em evidência escassa, não foi confirmada pelo estudo AURORA⁶² em doentes em hemodiálise em que, apesar de clara redução dos níveis de LDL-colesterol, não ocorreu benefício clínico significativo.

Recentemente, foi também sugerido um efeito protector da disfunção renal em doentes submetidos a tratamento endovascular de AAA com fixação supra-renal⁶³.

Em conclusão, o papel das estatinas em doentes com estenose arterial renal e disfunção renal não é claramente conhecido pelo que não podem ser recomendadas com este objectivo.

Questões não esclarecidas

Como foi mencionado, os estudos publicados nas diversas áreas utilizaram diferentes estatinas, em doses diversas e tendo como alvo grupos de doentes frequentemente diversificados. Por esta razão, permanecem controversas as questões referentes ao melhor fármaco, às doses ideais ou ao *target* lipídico a procurar em cada categoria de doentes.

Conclusão

O papel actual das estatinas na prevenção secundária em patologia vascular pode ser sumariado nos seguintes pontos:

- As estatinas devem ser utilizadas com o objectivo de reduzir a morbilidade e a mortalidade de causa coronária em doentes com patologia carotídea, aneurisma da aorta e doença oclusiva dos membros inferiores.
- As estatinas devem ser utilizadas no per-operatório de Cirurgia Vascular com o objectivo de reduzir o risco cirúrgico.
- A utilização de estatinas em doentes com estenose carotídea é recomendada com o objectivo de reduzir o risco per-operatório na cirurgia de endarterectomia mas não há evidência suficiente que permita recomendar o seu uso para controlo da re-estenose.
- Os estudos que sugerem o benefício das estatinas nos doentes com claudicação intermitente, em termos de melhoria da distância de marcha, permitem aconselhar a sua prescrição com este objectivo.
- Não há evidência suficiente que permita recomendar a utilização de estatinas com o objectivo de prevenir a re-estenose e melhorar a *performance* dos procedimentos de revascularização convencional dos membros inferiores, de controlar a progressão dos aneurismas da aorta abdominal nem de melhorar a gravidade da estenose ou da disfunção renal.

Pelo referido anteriormente, é actualmente recomendada a medicação com estatinas nos doentes com patologia

vascular periférica o que foi recentemente reconhecido no documento de consenso transatlântico TASC II⁶⁴ e nas *guidelines* sobre doença carotídea publicadas em 2009 pela *European Society for Vascular Surgery*²³.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Erez G, Leitersdorf E. The rationale for using HMG-CoA reductase inhibitors ('statins') in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:192-201.
2. Kröger K. Peripheral arterial procedures and postinterventional prophylaxis. *J Endovasc Ther.* 2006;13:32-8.
3. Wilson AM, Bachoo P, Mackay IA, et al. Completing the audit cycle: comparison of cardiac risk factor management in patients with intermittent claudication in two time periods. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:710-4.
4. Al-Omran M, Mamdani M, Lindsay T, et al., on behalf of the Systematic Assessment of Vascular Risk (SAVR) Investigators. Suboptimal use of statin therapy in elderly patients with atherosclerosis: A population-based study. *J Vasc Surg* 2008;48: 607-12.
5. Stalenhoef A. The benefit of statins in non-cardiac vascular surgery patients. *J Vasc Surg.* 2009;49:260-5.
6. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326:381-6.
7. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg.* 1984;199:223-33.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348:1329-39.
9. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-57.
10. Aronow WS, Ahn C. Frequency of new coronary events in older persons with peripheral arterial disease and serum low-density lipoprotein cholesterol \geq 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol.* 2002;90:789-91.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg.* 2007;45:645-54.
13. Feringa HH, Van Waning VH, Bax JJ, et al. Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1182-7.
14. Meade T, Zuhrie R, Cook C, et al. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ.* 2002;325:1139-41.
15. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003;108:1481-6.

16. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *Eur Heart J*. 2004;25:742-8.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
19. The Stroke Council. Statins after ischemic stroke and transient ischemic attack: an advisory statement from the Stroke Council, American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*. 2004;35:1023.
20. United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2002;346:1445-52.
21. Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM, et al. Association between long-term statin use and mortality after successful abdominal aortic aneurysm surgery. *Am J Med*. 2004;116:96-103.
22. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *BMJ*. 2000;320:705-8.
23. Liapis C, Bell P, Mikhailidis D, et al., on behalf of the ESVS Guidelines Collaborators. ESVS Guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:S1-S19.
24. Lloyd GM, Newton JD, Norwood MG, et al. Patients with abdominal aortic aneurysm: are we missing the opportunity for cardiovascular risk reduction? *J Vasc Surg*. 2004;40:691-7.
25. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA*. 2004;291:2092-9.
26. Poldermans D, Bax JJ, Kertai M, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation*. 2003;107:1848-51.
27. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004;39:967-75.
28. Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM, et al. A combination of statins and beta-blockers is independently associated with a reduction in the incidence of perioperative mortality and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;28:343-52.
29. O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, et al. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:336-42.
30. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902-9.
31. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici M, et al., on behalf of the SPARCL Investigators. Atorvastatin Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Carotid Atherosclerosis. A Secondary Analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke*. 2008;39:3297-302.
32. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2005;42:829-36.
33. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, et al. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke*. 2005;36:2072-6.
34. Pedro LM. Uma janela para a aterosclerose. A ultrassonografia de alta definição no estudo da parede arterial. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2003.
35. Molloy KJ, Thompson MM, Schwalbe EC, et al. Comparison of levels of matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of metalloproteinases, interleukins, and tissue necrosis factor in carotid endarterectomy specimens from patients on versus not on statins preoperatively. *Am J Cardiol*. 2004;94:144-6.
36. Gómez-Hernández A, Sánchez-Galán E, Martín-Ventura JL, et al. Atorvastatin reduces the expression of prostaglandin E2 receptors in human carotid atherosclerotic plaques and monocyte cells: potential implications for plaque stabilization. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47:60-9.
37. Puato M, Faggini E, Rattazzi M, et al. Atorvastatin reduces macrophage accumulation in atherosclerotic plaques. A comparison of a nonstatin-based regimen in patients undergoing carotid endarterectomy. *Stroke*. 2010;41:1163-8.
38. Kadoglou N, Sailer N, Moutzouoglou A, et al. Aggressive lipid-lowering is more effective than moderate lipid-lowering treatment in carotid plaque stabilization. *J Vasc Surg*. 2010;51:114-21.
39. Brooke BS, McGirt MJ, Woodworth GF, et al. Preoperative statin and diuretic use influence the presentation of patients undergoing carotid endarterectomy: results of a large single-institution case-control study. *J Vasc Surg*. 2007;45:298-303.
40. Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2001;357:577-81.
41. Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2004;177:433-42.
42. Watanabe K, Sugiyama S, Kugiyama K, et al. Stabilization of carotid atheroma assessed by quantitative ultrasound analysis in nonhypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2022-30.
43. Gonçalves I, Lindholm MW, Pedro LM, et al. Elastin and calcium rather than collagen or lipid content is associated with the echogenicity of human carotid plaques. *Stroke*. 2004;35:2795-800.
44. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke*. 2006;37:577-617.
45. LaMuraglia GM, Stoner MC, Brewster DC, et al. Determinants of carotid endarterectomy anatomic durability: effects of serum lipids and lipid-lowering drugs. *J Vasc Surg*. 2005;41:762-8.
46. Fernandes e Fernandes J. Epidemiologia da doença arterial periférica. Em: Carvalho de Sousa J, editor. Aterotrombose. Sanofi-Synthelabo. 2000.
47. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
48. Buchwald H, Bourdages HR, Campos CT, et al. Impact of cholesterol reduction on peripheral arterial disease in the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *Surgery*. 1996;120:672-9.
49. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol*. 1998;81:333-5.

50. MacCallum PK, Cooper JA, Rumley A, et al. Effect of bezafibrate on plasma homocysteine concentration in men with lower extremity arterial disease. *J Thromb Haemost*. 2004;2:364-5.
51. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, et al. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;107:757-61.
52. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med*. 2003;114:359-64.
53. Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg*. 2004;39:357-65.
54. Abbruzzese TA, Havens J, Belkin M, et al. Statin therapy is associated with improved patency of autogenous infrainguinal bypass grafts. *J Vasc Surg*. 2004;39:1178-85.
55. Nagashima H, Aoka Y, Sakomura Y, et al. A3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses production of matrix metalloproteinase-9 in human abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg*. 2002;36:158-63.
56. Kalyanasundaram A, Elmore JR, Manazer JR, et al. Simvastatin suppresses experimental aortic aneurysm expansion. *J Vasc Surg*. 2006;43:117-24.
57. Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, et al. Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins. *Am J Cardiol*. 2006;97:279-80.
58. Schouten O, Van Laanen JH, Boersma E, et al. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32:21-6.
59. Steinmetz EF, Buckley C, Shames ML, et al. Treatment with simvastatin suppresses the development of experimental abdominal aortic aneurysms in normal and hypercholesterolemic mice. *Ann Surg*. 2005;241:92-101.
60. Chaikov E, Brewster D, Dalman R, et al. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: the Society for Vascular Surgery Practice Guidelines. *J Vasc Surg*. 2009;50(suppl S): 1S-49S.
61. Bates MC, Campbell JE, Stone PA, et al. Factors affecting long-term survival following renal artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69:1037-43.
62. Fellström B, Jardine A, Schmieder R, et al., for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360: 1395-407.
63. Moulakakis K, Matoussevitch V, Borgonio A, et al. Evidence that statins protect renal function during endovascular repair of AAAs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:608-15.
64. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45 Suppl S:S5-67.